

860 PC

Mod. C.E. - 1 - 4 7

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 18 OCT 2004
WIPO PCT

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
Invenzione Industriale N° MI2003 A 001428 del 11.07.2003

EP / 04 / 7374

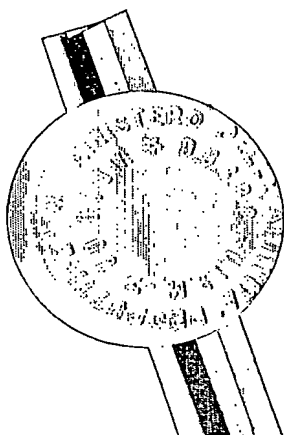


Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Roma, li 17.2.2004

IL FUNZIONARIO
G. DI CARLO

..... *[Signature]*

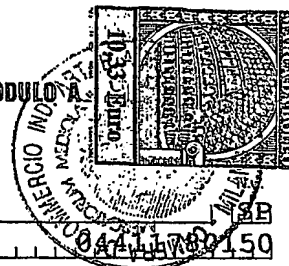


AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione INDENA S.p.A.
Residenza Milano codice 0471150150
2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Bianchetti Giuseppe ed altri cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.
via Rossini n. 8 città Milano cap 20122 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) _____ gruppo/sottogruppo _____/_____/_____

"Combinazioni di agenti vasoattivi e loro uso per il trattamento di disfunzioni sessuali"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____/_____/_____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome Bombardelli Ezio
1) _____ 3) _____
2) _____ 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato S/R

SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

1) _____
2) _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es. 13
Doc. 1) ☐ PROV n. pag. 13
Doc. 2) ☐ PROV n. tav. 1
Doc. 3) ☒ RIS
Doc. 4) ☐ RIS
Doc. 5) ☐ RIS
Doc. 6) ☐ RIS
Doc. 7) ☐

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
lettera d'incarico, procura e affidamento procura generale
designazione inventore
documenti di priorità con traduzione in italiano
autorizzazione o atto di cessione
nominativo completo del richiedente

SCIoglimento RISERVE
N° Protocollo

confronta singole priorità

8) attestati di versamento, totale Euro

centottantotto/51#

COMPILATO IL 11/07/2003

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Bianchetti Giuseppe

obbligatorio

CONTINUA SI/NO ☐

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO ☐

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO

MILANO

codice 15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 001428

Reg. A.

L'anno

DUEMILATRE

UNDICI

del mese di LUGLIO

Il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n.

100 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

1. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL RAPPRESENTANTE PUR INFORMATO DEL CONTENUTO

CIRCOLARE N.423 DEL 01/03/2001

EFFETTUA IL DEPOSITO CON

IVA DI LETTERA DI INCARICO.

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI 2003A001428

REG. A

DATA DI DEPOSITO

11/07/2003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

D. TITOLO

"Combinazioni di agenti vasoattivi e loro uso per il trattamento di
disfunzioni sessuali"

L. RIASSUNTO

La presente invenzione riguarda combinazioni di sostanze vasoattive utili nel trattamento di disfunzioni sessuali legate a insufficiente irrorazione locale e/o a deficit di lubrificazione. I composti attivi sono scelti fra:

- esculoside o Visnadina;
- forskolina o estratti che la contengono, o in alternativa estratti lipofili purificati di piante del genere *Ipomea*;
- esteri dell'acido ximeninico;
- opzionalmente almeno un composto scelto tra ikarina o suoi derivati o estratti che la contengono, amentoflavone, flavoni dimerici della *Ginkgo biloba*.

La combinazione di queste sostanze vasoattive viene incorporata in gel e lozioni da applicare agli organi genitali. Queste formulazioni sono utili nell'indurre erezione negli organi sessuali sia maschili che femminili incrementando l'orgasmo e la performance. Le formulazioni sono particolarmente utili nel trattamento di disfunzioni sessuali femminili.

M. DISEGNO



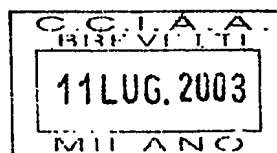
'080 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

'M/mc **"COMBINAZIONI DI AGENTI VASOATTIVI E LORO USO PER IL
TRATTAMENTO DI DISFUNZIONI SESSUALI"**

a nome : **INDENA S.p.A.**

con sede in: **Milano**

MI 20034001428



* * *

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

La perdita della capacità erettile costituisce nell'uomo un evento che influenza negativamente la sfera fisica, emozionale e sociale della persona che ne è afflitta. Quando questa disfunzione sessuale si manifesta, l'uomo vive ogni rapporto sessuale in attesa dell'ennesimo "fallimento", generando quel particolare stato d'animo a sua volta causa ed effetto dell'insufficienza, primitivamente solo organica.

Poichè la sessualità rappresenta un importante mezzo di comunicazione all'interno della coppia, un peggioramento della potenza erettile conduce a una progressiva tensione emotiva tra i due partner e ad un conseguente deterioramento del rapporto. La perdita o la mancanza di capacità erettile e di lubrificazione in diversa misura costituisce un problema non trascurabile anche nella donna, con conseguenze negative nel rapporto di coppia. Diversi mediatori e recettori sono coinvolti nella tumescenza degli organi genitali sia maschili che femminili. L'acetilcolina (Ach), per esempio, è il neurotrasmettitore parasimpatico più noto. In vitro, essa provoca il rilassamento di strie muscolari lisce precedentemente contratte da noradrenalina e la contrazione di cellule muscolari lisce isolate. Ciò suggerisce che l'Ach abbia come azione principale la contrazione della

muscolatura liscia e che determini il rilascio di una sostanza che provoca il rilassamento cavernoso. Oltre all'Ach, i nervi parasimpatici rilasciano altri neurotrasmettitori, tra cui l'ossido nitrico (NO), il VIP ed il CGRP (peptide correlato alla calcitonina).

L'ossido nitrico (NO) è sintetizzato a partire dall'L-Arginina attraverso l'azione dell'enzima NOS (ossido nitrico sintetasi). Le due fonti di NO all'interno del pene e del clitoride sono rappresentate dalle terminazioni nervose parasimpatiche e dall'endotelio, sintetizzato da enzimi NOS diversi: il nNOS (NOS neuronale), presente nel citoplasma di nervi parasimpatici, ed il eNOS (NOS endoteliale), nell'endotelio sia dei vasi sanguigni sia del tessuto trascolare, che sembra essere per lo più legato alle membrane cellulari. Numerose esperienze hanno dimostrato che la stimolazione dei nervi parasimpatici determina il rilascio di NO sia per azione diretta da parte delle terminazioni nervose (reazione catalizzata dall'nNOS), sia per azione indiretta, mediante l'azione dell'Ach, rilasciata dai nervi parasimpatici, sull'endotelio vascolare, con stimolazione dell'eNOS. Vi sono prove a supporto, inoltre, di un rilascio tonico di NO da parte dell'endotelio e dell'intervento della pressione parziale di ossigeno. Infatti i periodi in cui la tensione parziale di ossigeno è bassa, come in condizioni di flaccidità, sono associati ad una diminuita attività dei NOS. Vari studi hanno infine confermato la capacità di altre sostanze, la cui rilevanza fisiologica non è stata ancora chiarita, di determinare il rilascio di NO da parte dell'endotelio. L'evidenza clinica a supporto di un ruolo dell'NO nell'erezione del pene include l'osservazione che l'iniezione intracavernosa di sostanze liberanti NO può produrre una erezione sia in uomini con normale potenza sessuale sia in

uomini impotenti.

L'Ach rilasciata dalle fibre parasimpatiche si lega a recettori muscarinici presenti sia sulla membrana delle cellule endoteliali sia sulla membrana delle cellule muscolari lisce. A livello endoteliale, questo legame promuove l'attivazione dell'eNOs con successivo rilascio di NO e al blocco della nor-adrenalina (NA). Il blocco del rilascio della NA è fondamentale nella fisiologia dell'erezione. Infatti, la NA, rilasciata dalle terminazioni simpatiche, si lega a recettori di membrana α 1-adrenergici (nel tessuto cavernoso esiste una predominanza di recettori di tipo α rispetto al tipo β in rapporto 10:1), con aumento dell'attività della fosfolipasi C (PLC), che converte il fosfatidilinositolo (PIP) in inositolo trifosfato (IP3) e diacilglicerolo (DAG). L'IP3 induce il rilascio di ioni calcio dal reticolo sarcoplasmatico e il DAG stimola l'enzima proteina chinasi C (PKC). Questa a sua volta, aprendo i canali del calcio di tipo L e chiudendo quelli del potassio, aumenta la concentrazione intracitoplasmatica di calcio determinando la contrazione della muscolatura liscia.

L'NO rilasciato dalle terminazioni parasimpatiche e dall'endotelio è una molecola lipofila e quindi capace di attraversare la membrana cellulare della cellula muscolare liscia.

Sebbene abbia una breve emivita (5 secondi circa), esso è in grado, raggiunto il citoplasma della cellula muscolare, di stimolare il suo recettore, l'enzima guanilato ciclasi, a convertire la guanosina trifosfato (GTP) nel secondo messaggero attivo, guanosina monofosfato ciclico (cGMP). I livelli intracitoplasmatici di cGMP sono controllati dall'entità dello stimolo nitrgico e dalla velocità di catabolismo dell'enzima fosfodiesterasi V (PDE). Una volta

stimolato, il cGMP attiva l'enzima protein chinasi G(PKG) che provoca la chiusura dei canali del calcio di tipo L e l'apertura dei canali del potassio. Il VIP, così come i prostanoidi (PGE1), agisce principalmente tramite recettori specifici sulla superficie della cellula muscolare liscia, stimolando l'enzima adenilato ciclasi (enzima di membrana). Questo enzima converte l'ATP in AMP ciclico (cAMP) che a sua volta determina una riduzione della concentrazione di calcio intracellulare e un rilassamento della muscolatura liscia.

Si è ora trovato che associando esculoside o Visnadina, ikarina e derivati o estratti che la contengono, amentoflavone, dimeri della *Ginkgo biloba*, forskolina o estratti purificati di *Coleus forskolii*, estratti purificati da piante del genere *Ipomea* ed esteri dell'acido ximeninico, che sono in grado di modificare parametri fisiologicamente spenti o alterati, è possibile ripristinare la funzionalità degli organi sessuali in modo particolarmente efficace, sfruttando le interazioni sinergiche fra i componenti attivi.

Pertanto, la presente invenzione riguarda in particolare combinazioni di sostanze vasoattive utili nel trattamento di disfunzioni sessuali legate a cattiva irrorazione locale degli organi sessuali sia maschili che femminili.

Le composizioni topiche secondo l'invenzione contengono:

- esculoside o Visnadina;
- forskolina o estratti che la contengono, o in alternativa estratti lipofili purificati di piante del genere *Ipomea*;
- esteri dell'acido ximeninico;
- opzionalmente almeno un composto scelto tra ikarina o suoi derivati o estratti che la contengono, amentoflavone, flavoni dimerici della *Ginkgo biloba*.



La Visnadina è una cumarina presente prevalentemente nei semi di *Ammi visnaga*, pianta usata tradizionalmente per la cura di forme anginoidi. Il composto è stato recentemente usato in campo farmaceutico come coronaro-dilatatore. E' stato da noi dimostrato in occasioni diverse che questo composto, quando applicato topicamente, ha una forte azione vasocinetica a livello delle arteriole ed arterie precapillari, incrementando il flusso sanguigno e la perfusione dei tessuti (EP 0 418 806). L'apporto di sangue arterioso ai tessuti erettili comporta l'inizio dell'erezione ed il suo mantenimento nel tempo fino alla presenza del composto nei tessuti. La Visnadina è inoltre dotata di attività antifosfodiesterasica utile nel mantenimento dei nucleotidi ciclici.

L'esculoside è una cumarina glucosidata presente in molte piante quali *Aesculus hippocastanum*, *Fraxinus communis* ecc. ed è dotato di azione vasocinetica e di attività venotropa anche a livello venoso oltre che arteriale.

I derivati dell'ikarina o l'ikarina stessa sono dotati di attività sulla cGMP fosfodiesterasi V. Livelli elevati di cGMP sono necessari per mantenere l'erezione negli organi genitali maschili o femminili e quindi la performance necessaria al compimento dell'atto sessuale. Derivati di ikarina comprendono 7-idrossietil-ikarina o 7-aminoetil-ikarina, 7-idrossietil-3-O-ramnosil-ikarina, 7-aminoetil-7-desgluco-3-ramnosil-ikarina, 8-diidro-ikarina e suoi glucosidi in 7 e 3, 7-idrossietil-7-desgluco-ikarina.

L'amentoflavone è un biflavone presente in quantità modesta in numerose piante quali *Ginkgo biloba*, *Brakeringea zanguebarica*, *Taxus sp.* L'aggiunta di amentoflavone risulta particolarmente utile in alcune formulazioni ed è uno degli oggetti di questa invenzione, in quanto agisce da

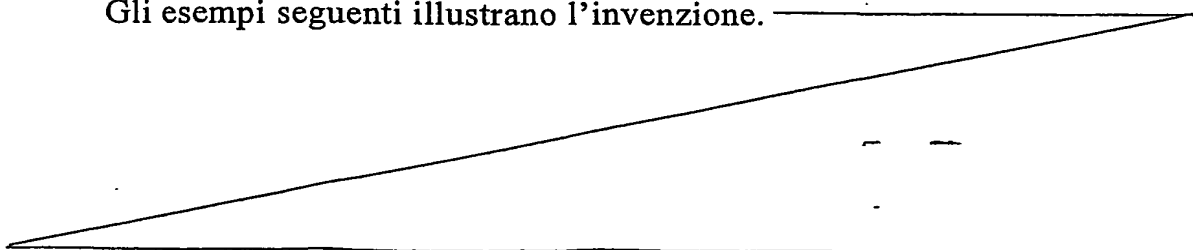
potentissimo inibitore delle fosfodiesterasi e sulla liberazione di ossitocina che è un noto agente afrodisiaco a basse dosi.

La forskolina, così come gli estratti che la contengono, è un noto agonista delle adenilato ciclasi. Particolarmente preferito è un estratto purificato di *Coleus forskolii*.

Anche gli estratti di piante del genere *Ipomea* posseggono una significativa attività sulle adenilato ciclasi, particolarmente preferiti sono gli estratti liofilizzati standardizzati di *Ipomea hederacea*, *Ipomea parassitica*, *Ipomea batatas*.

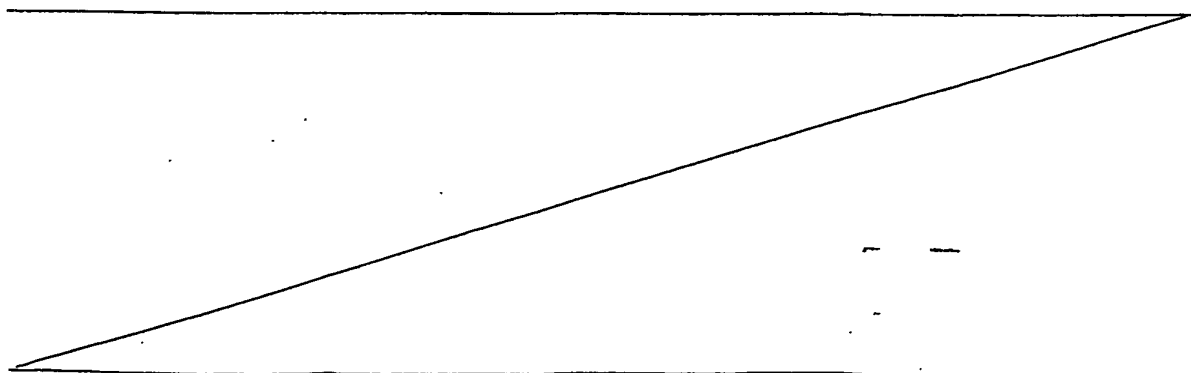
Le formulazioni dell'invenzione consentono di ottenere una migliore performance sessuale, particolarmente nella donna. A titolo di esempio, una combinazione in forma di gel contenente esculoside all'1%, forskolina allo 0,2% e ximeninato di etile all'1%, somministrata ad un gruppo di 10 donne volontarie in età fertile sottoposte ad un test di efficacia nel quale, oltre a dati soggettivi, sono stati strumentalmente misurati con metodo non invasivo (Laser Doppler e Videocapillaroscopia a sonda ottica) parametri di flusso negli organi genitali esterni, ha dimostrato di incrementare il flusso fino al 200% del valore basale; come sensazione soggettiva le pazienti hanno riportato un benessere generalizzato ed entro mezz'ora eccitazione sessuale. Nell'uomo l'applicazione delle formulazioni dell'invenzione porta ad una rapida erezione che si protrae per il tempo necessario all'atto sessuale.

Gli esempi seguenti illustrano l'invenzione.



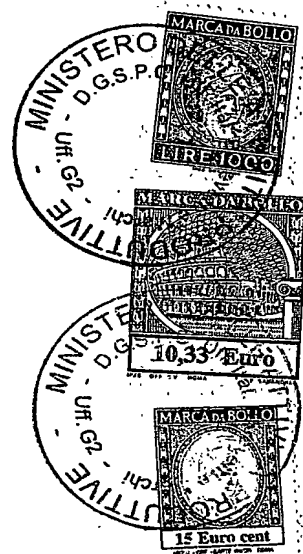
Esempio 1

ESCULOSIDE	1,00 g
ETIL XIMENINATO	2,00 g
ESTRATTO PURIFICATO DI COLEUS > 80%	0,20 g
Polietilene 400	10,00 g
Etossidiglicol (Transcutol – Gattefossé)	10,00 g
PEG-6 Gliceridi Caprylic/Capric (Softigen 767 – Huls)	10,00 g
Sorbitolo	10,00 g
Polisorbato 20	8,00 g
Carbomer (Ultrez 10 – BF Goodrich)	1,00 g
Imidazolidinil urea	0,30 g
Gomma xantànica (Keltrol TF – Kelco)	0,30 g
Metil paraben	0,20 g
Disodio EDTA	0,10 g
Idrossitoluene butilato	0,05 g
Idrossido di sodio 10% sol.	2,00 g
Profumo (Jenny – Dragoco)	0,01 g
Acqua	q.b. a 100 g



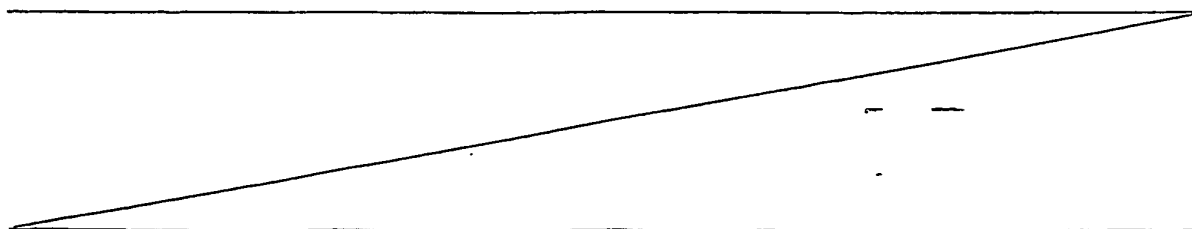
Esempio 2

VISNADINA	1,00 g
ETIL XIMENINATO	2,00 g
ESTRATTO PURIFICATO DI COLEUS > 80%	0,20 g
Polietilene 400	10,00 g
Etossidiglicol (Transcutol – Gattefossé)	10,00 g
PEG-6 Gliceridi Caprylic/Capric (Softigen 767 – Huls)	10,00 g
Sorbitolo	10,00 g
Polisorbato 20	8,00 g
Carbomer (Ultrez 10 – BF Goodrich)	1,00 g
Imidazolidinil urea	0,30 g
Gomma xantànica (Keltrol TF – Kelco)	0,30 g
Metil paraben	0,20 g
Disodio EDTA	0,10 g
Idrossitoluene butilato	0,05 g
Idrossido di sodio 10% sol.	2,00 g
Profumo (Jenny – Dragoco)	0,01 g
Acqua	q.b. a 100 g



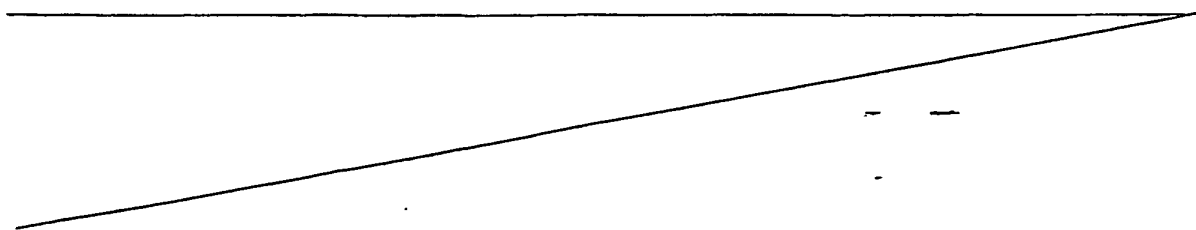
Esempio 3

Visnadina	1,00 g
7-idrossietil-7-desgluco-ikarina	1,00 g
Forskolina	0,20 g
Amentoflavone	0,20 g
Ximeninato di etile	2,00g
Polietilene 400	10,00 g
Etossidiglicol (Transcutol – Gattefossé)	10,00 g
PEG-6 Gliceridi Caprylic/Capric (Softigen 767 – Huls)	10,00 g
Sorbitolo	10,00 g
Polisorbato 20	8,00 g
Carbomer (Ultrez 10 – BF Goodrich)	1,00 g
Imidazolidinil urea	0,30 g
Gomma xantànica (Keltrol TF – Kelco)	0,30 g
Metil paraben	0,20 g
Disodio EDTA	0,10 g
Idrossitoluene butilato	0,05 g
Idrossido di sodio 10% sol.	2,00 g
Profumo (Jenny – Dragoco)	0,01 g
Acqua	q.b. a 100 g



Esempio 4

Esculose	1,00 g
7-idrossietil-7desgluco-ikarina	1,00 g
estratto liofilo standardizzato di <i>Ipomea hederacea</i>	0,20 g
flavoni dimerici della <i>Ginkgo biloba</i>	0,20 g
Ximeninato di etile	1,00 g
Polietilene 400	10,00 g
Etossidiglicol (Transcutol – Gattefossé)	10,00 g
PEG-6 Gliceridi Caprylic/Capric (Softigen 767 – Huls)	10,00 g
Sorbitolo	10,00 g
Polisorbato 20	8,00 g
Carbomer (Ultrez 10 – BF Goodrich)	1,00 g
Imidazolidinil urea	0,30 g
Gomma xantànica (Keltrol TF – Kelco)	0,30 g
Metil paraben	0,20 g
Disodio EDTA	0,10 g
Idrossitoluene butilato	0,05 g
Idrossido di sodio 10% sol.	2,00 g
Profumo (Jenny – Dragoco)	0,01 g
Acqua	q.b. a 100 g



RIVENDICAZIONI

1. Composizioni topiche contenenti:
 - esculoside o Visnadina;
 - forskolina o estratti che la contengono, o in alternativa estratti lipofili purificati di piante del genere *Ipomea*;
 - esteri dell'acido ximeninico;
 - opzionalmente almeno un composto scelto tra ikarina o suoi derivati o estratti che la contengono, amentoflavone, flavoni dimerici della *Ginkgo biloba*.
2. Composizioni secondo la rivendicazione 1, in cui i derivati di ikarina comprendono 7-idrossietil-7-desgluco-ikarina, 7-idrossietil-ikarina, 7-aminoetil-ikarina, 7-idrossietil-3-O-ramnosil-ikarina, 7-aminoetil-3-ramnosil-ikarina, 8-diidro-ikarina o suoi glucosidi in 7 e 3.
3. Composizioni secondo la rivendicazione 1, in cui i flavoni dimerici di *Ginkgo biloba* comprendono amentoflavone.
4. Composizioni secondo la rivendicazione 1, in cui l'estere dell'acido ximeninico è l'estere etilico.
5. Composizioni secondo la rivendicazione 1 contenenti Visnadina, estratto purificato di *Coleus forskolii*, estere etilico dell'acido ximeninico oltre a eccipienti lubrificanti e anti-irritanti.
6. Composizioni secondo la rivendicazione 1 contenenti esculoside, estratto purificato di *Coleus forskolii*, estere etilico dell'acido ximeninico.
7. Composizioni secondo la rivendicazione 1 contenenti Visnadina, forskolina e ximeninato di etile.
8. Composizioni secondo la rivendicazione 1 in cui gli estratti purificati di

piante del genere *Ipomea*, sono scelti tra *Ipomea hederacea*, *Ipomea parassitica*, *Ipomea batatas*.

9. Uso di una associazione di:

- esculoside o Visnadina;
- forskolina o estratti che la contengono, o in alternativa estratti lipofili purificati di piante del genere *Ipomea*;
- esteri dell'acido ximeninico;
- opzionalmente almeno un composto scelto tra ikarina o suoi derivati o estratti che la contengono, amentoflavone, flavoni dimerici della *Ginkgo biloba*;

per la preparazione di composizioni per il trattamento topico di disfunzioni sessuali.

Milano, 11 luglio 2003

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

G. Bianchetti

